

Request Form for Translator

U. S. Serial No. : 10/053561

Requester's Name: SHER ROSE

Phone No. : 703 308 4609

Fax No. : _____

Office Location: CM1 2A07

Art Unit/Org. : 1614

Group Director: JOHN WILL

Is this for Board of Patent Appeals? NO

Date of Request: 8/12/02

Date Needed By: 8/20/02

(Please do not write ASAP-indicate a specific date)

PTO 2002-4281

S.T.I.C. Translations Branch

Equivalent
Searching

Foreign Patents

Phone: 308-0881

Fax: 308-0989

Location: Crystal Plaza 3/4
Room 2C01

SPE Signature Required for RUSH: _____

Document Identification (Select One):

(Note: Please attach a complete, legible copy of the document to be translated to this form)

1. 1 Patent Document No. 3 109314
 Language JAPANESE
 Country Code _____
 Publication Date 5/9/91
 No. of Pages 4 (filled by STIC)
2. _____ Article Author _____
 Language _____
 Country _____
3. _____ Other Type of Document _____
 Country _____
 Language _____

To assist us in providing the
most cost effective service,
please answer these questions:

Will you accept an English
Language Equivalent?
NO (Yes/No)

Will you accept an English
abstract?
NO (Yes/No)

Would you like a consultation
with a translator to review the
document prior to having a
complete written translation?
NO (Yes/No)

Check here if Machine
Translation is not acceptable:
(It is the default for Japanese Patents, '93 and
onwards with avg. 5 day turnaround after
receipt)

not acceptable

Document Delivery (Select Preference):

☒ Delivery to Exmr. Office/Mailbox Date: 8-27-02 (STIC Only)

☐ Call for Pick-up Date: _____ (STIC Only)

STIC USE ONLY

Copy/Search
Processor: PK
Date assigned: 8-13
Date filled: 8-13
Equivalent found: _____ (Yes/No)

Doc. No.: _____
Country: _____

Remarks: _____

Translation

Date logged in: 8-13-02
PTO estimated words: 2532
Number of pages: 7

In-House Translation Available: _____

In-House: _____ Contractor: _____
 Translator: _____ Name: MC
 Assigned: _____ Priority: 1
 Returned: _____ Sent: 8-14-02
 Returned: 8-27-02

PTO 02-4281

Japanese Kokai Patent Application No.
Hei 3[1991]-109314

CARIOSTATIC FORMULATION

Koichi Nishida, et al.

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
WASHINGTON, D.C. AUGUST 19, 2002
TRANSLATED BY THE RALPH MCELROY TRANSLATION COMPANY

JAPANESE PATENT OFFICE
PATENT JOURNAL (A)
KOKAI PATENT APPLICATION NO. HEI 3[1991]-109314

Int. Cl. ⁵ :	A 61 K 7/16 31/35 35/78 //C 07 D 311/58 493/04
Sequence Nos. for Office Use:	7252-4C 7475-4C 8412-4C 7431-4C
Filing No.:	Hei 1[1989]-243542
Filing Date:	September 21, 1989
Publication Date:	May 9, 1991
No. of Claims:	3 (Total of 4 pages)
Examination Request:	Not filed

CARIOSTATIC FORMULATION

[Koushokusai]

Inventors:	Koichi Nishida, et al.
Applicants:	Maruzen Chemical Co., Ltd.

[There are no amendments to this patent.]

Claims

1. A type of cariostatic formulation characterized by the fact that it contains grabridin as its effective ingredient.
2. A type of cariostatic formulation characterized by the fact that it contains grabrene as its effective ingredient.
3. A type of cariostatic formulation characterized by the fact that it is made of an extract of licorice root that contains grabridin and grabrene.

Detailed explanation of the invention

Industrial application field

This invention pertains to a type of cariostatic formulation.

Prior art

Although there are many theories on the causes of caries, the following theory is widely accepted today. First of all, due to glucosyl transferase, a type of extracellular enzyme of streptococcus mutans, polysaccharides are generated from sucrose contained in the food. With said polysaccharides as a carbon source, microbes are reproduced in the bacterial plaque. As a result, lactic acid and other organic acids are formed. Due to said organic acids, the pH on the tooth surface becomes 5.4 or lower. As a result, the enamel surface of the teeth is decalcified, and caries begin to develop.

Consequently, the most effective means for preventing generation of caries is to suppress regeneration of streptococcus mutans in the oral cavity. In the prior art, in order to suppress regeneration of streptococcus mutans in oral cavity, studies have been made on use of chlorhexidine and other bactericides and antibiotics. However, chlorhexidine and other bactericide have a high toxicity, and an unpleasant bitter taste. Also, they color teeth and oral mucosa. This is undesirable. Also, prevention of caries should be a routine task, yet it is well known that it is undesirable for antibiotics and bactericide to be used for a long time. Consequently, researches has been performed to select from natural substances having antibacterial effects and with greater safety than antibiotics and synthetic bactericides to be use in preventing caries caused by streptococcus mutans. However, no satisfactory types have been discovered.

For example, although it has been reported that the methanol extract of licorice root, which has been found to have antibacterial effect in the recent years, is effective on streptococcus mutans (Japanese Kokai Patent Application No. Sho 59[1984]-1347720; Seiyakugaku Zasshi, Vol. 39, p. 146, 1985; *ibid.*, Vol. 40, p. 4051, 1986), its antibacterial activity is nevertheless low, and it contains many impurities. Consequently, when it is added in an effective amount, problems arise with respect to color, taste and odor. Consequently, it has not yet been used in practice.

In the aforementioned research on the antibacterial activity of licorice root in the prior art, the type of licorice root produced in China

(*Glycyrrhiza uralensis* Fisher, *Glycyrrhiza inflata*)

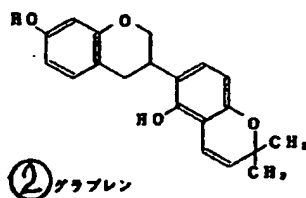
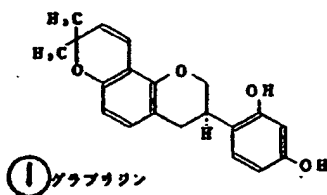
was used as the raw material.

Problems to be solved by the invention

The purpose of this invention is to provide a type of cariostatic formulation that makes use of a natural antibacterial substance which can be used for a long time without problems.

Means to solve the problems

In order to realize the aforementioned purpose, this invention provides a type of cariostatic formulation that has grabridin and/or grabrene having the following molecular structures as its effective ingredient.



Key: 1 Grabridin
2 Grabrene

The effective ingredients of the cariostatic formulation of this invention, that is, grabridin and grabrene, are contained in minute amounts only in a specific species of licorice root, that is,

***Glycyrrhiza glabra* Linné var.**

(usually known as licorice root of Soviet Union, Afghanistan, and Turkey). They are not contained in licorice root produced in China.

Grabridin and grabrene can be prepared by using an organic solvent with an intermediate polarity to extract the root portion of licorice or its water extraction residue (such as glycyrrhizin extraction residual solution), followed by refinement of the obtained extract. Examples of solvents with intermediate polarity that can be used in extraction include benzene, ethyl ether, chloroform, methylene chloride, ethyl acetate, n-butyl acetate, isobutyl acetate, n-propyl acetate, etc. Licorice root for extraction treatment in amount of about 5-15-fold to said solvent is placed in said solvent, or heated with reflux. As a result, grabridin and grabrene are extracted. The extract obtained after removal of the solvent by distillation is in a brown solid form. The extract as is has a high antibacterial activity on streptococcus mutans, and can be used well in the cariostatic formulation of this invention. However, for applications in which color and odor are of importance, it can be refined by means of silica gel chromatography or reverse-phase silica gel chromatography to create a pure form of grabridin or grabrene for use.

The cariostatic formulation of this invention may be prepared using any means in any desired form for use, such as liquid formulation, solid formulation, semi-solid formulation, spray formulation, etc. Also, it may be added in toothpaste, mouth wash, chewing gum, troche formulation, tablets, candy, etc. When it is added in a toothpaste, the appropriate amount of grabridin or grabrene is in the range of 1-100 ppm.

Application examples

In the following, the present invention will be explained in detail with reference to application examples. Also, the species of licorice root used in Application Example 1 is

***Glycyrrhiza glabra* Linné var.**

Application Example 1 (Example of extraction of licorice root)

100 g of fine cut pieces of licorice root were heated in 1 L of ethyl acetate with reflux for 2 h, so that the component soluble in ethyl acetate was extracted. For the extraction residue, the same operation was repeated. In total, 1.8 L of extract solution were obtained. Solvent was distilled off from the extract solution, followed by drying under a reduced pressure, forming 2.8 g of extract containing grabridin and grabrene. This is called extract A.

On the other hand, 100 g of fine cut pieces of licorice root were placed in 1 L of methylene chloride at room temperature for 5 h, so that the component soluble in methylene chloride was extracted. For the extraction residue, the same operation was repeated. In total, 1.7 L of extract solution were obtained. Solvent was distilled off from the extract solution, followed by drying under reduced pressure, forming 2.5 g of extract containing grabridin and grabrene. This is called extract B.

Application Example 2 (Example of refinement of grabridin and grabrene)

2.8 g of extract A obtained in Application Example 1 were dissolved in a small amount of chloroform. After the obtained solution was sprinkled on silica gel (WAKOGEL C-300, product of Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), the silica gel was dried. The treated silica gel was filled in the upper portion of a column that had 500 g of silica gel filled in it beforehand. Then, elution was performed by means of chloroform/methanol mixture solution (30:1), and the fraction containing grabridin and the fraction containing grabrene were collected. Elution of the target substances was checked by means of thin-layer chromatography (developing solvent: chloroform/methanol; carrier: Silica Gel 60F manufactured by Merck Co.; detecting method: heating after spraying with 19% sulfuric acid). For each fraction, the solvent was removed by distillation under reduced pressure. As a result, 0.8 g of grabridin fraction in solid form and 0.16 g of grabrene fraction in solid form were obtained.

The grabridin fraction was dissolved in a small amount of methanol, and the solution was sprinkled on a reverse phase silica gel (30-50 mesh DDSG, product of Mizuto Chemical Technical Research Lab.), followed by drying. The treated silica gel was filled in the upper portion of a column that had 200 g of reverse phase silica gel filled in it beforehand. Then, elution was performed by means of a water/acetonitrile (30:70) mixture solution, and the fraction containing grabridin was collected. The solvent was distilled off under a reduced pressure, and the obtained substance was dissolved in 5 mL of acetone. After sitting still at 5°C overnight, 0.4 g of refined grabridin crystal with a light yellow color was obtained.

Similarly, the grabrene fraction was also refined and recrystallized from hexane. As a result, 0.08 g of refined colorless crystalline grabrene was obtained.

Application Example 3

10 mL of plain heart incubation (BH1) culture medium (product of Eken Kagaku) were loaded in a test tube, followed by autoclave treatment at 120°C for 15 min. After cooling, it was dissolved in ethanol. Then, 100 µL of a solution of a 2-fold diluted series of the sample [of grabridin or grabrene] after sterilized filtering were added, and the mixture was blended well. Then, 100 µL of the solution of streptococcus mutans bacteria prepared by pre-culturing overnight in BHI culture medium at 37°C were added, followed by culturing at the same 37°C. Two days later, the state of growth of the bacteria was observed, and the minimum growth inhibiting concentration (MIC) was measured.

For the products prepared in Application Examples 1 and 2, the antibacterial activity against streptococcus mutans was studied in this way. The results are listed in Table 1.

Table 1

<u>Sample</u>	<u>MIC</u>
Extract A	12.5 ppm
Extract B	25.0 ppm
Grabridin	3.13 ppm
Grabrene	3.13 ppm

Application Example 4

Groups of 3-week ICR mice



with 10-12 mice in each group, were used in the following test. The following listed fodder was fed for 30 days. Then, the mandible was stained with fuchsine solution, and generation and progress of caries were judged.

Group I: Conventional fodder (KK, CRF-1, Nippon Charles River Co., Ltd.)

Group II: Base fodder for inducing caries (concentration of sucrose: 0%)

Group III: Caries-inducing fodder (concentration of sucrose: 30%)

Group IV: Caries-inducing fodder (concentration of sucrose: 30%) + 25 ppm of extract A

(Notes) Caries-inducing fodder: DIET S2000 manufactured by Funa[illegible] Farm.

The test results are listed in Table 2. The standards for judging the caries state are as follows.

A: Caries of enamel

B: Caries of dentin

C: Wide-range caries of dentin in company with visible breakage in seams of biting [illegible]

D: No caries

Table 2

	Number of mice used in test	Number of sites detected	A	B	C	D
I	11	22	8	0	0	14
II	10	20	4	0	0	16
III	12	24	9	10	0	5
IV	10	20	3	0	0	17

As can be seen from the results listed in Table 2, generation and development of caries due to addition of sucrose are significantly suppressed by means of extract A.

Application Example 5

Toothpaste was manufactured using a conventional method from the following listed recipe.

Glycerin: 10 parts
 Sorbitol: 30
 Calcium secondary phosphate: 30
 Carrageenan: 1
 Sodium lauryl sulfate: 1.2
 Saccharin: 0.2
 Spice: 0.8
 Extract A: 0.0025

Application Example 6

Chewing gum was manufactured using a conventional method from the following listed recipe:

Polyvinyl acetate resin: 20.0 parts
 Polyisobutylene: 3.0
 Sorbitol: 64.0
 Mannitol: 9.0
 Spice: 1.0
 Grabridin: 0.0006

Application Example 7

Candy was manufactured using a conventional method from the following listed recipe:

Reduced malt sugar millet jelly (solid component: 75%): 100 parts
 Citric acid: 1.0
 Spice: 0.1
 Grabrene: 0.0006
 Water: 20

Effect of the invention

As explained in the above, grabridin and grabrene display antibacterial activity on streptococcus mutans. Even a small amount can display significant effect in preventing caries. They are light yellow (grabridin) or colorless (grabrene) and have little taste or odor, and they are chemically stable and have no side effects. Consequently, they can be added in various types of makeup, non-prescription drugs, foods, etc. to prevent caries.

⑫ 公開特許公報(A) 平3-109314

⑬ Int. Cl.⁵A 61 K 7/16
31/35// C 07 D 35/78
311/58
493/04

識別記号

ACK
ADZ

J

1 0 6 C

庁内整理番号

7252-4C
7475-4C

8412-4C

7252-4C

7431-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)5月9日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑮ 発明の名称 抗う蝕剤

⑯ 特 願 平1-243542

⑰ 出 願 平1(1989)9月21日

⑱ 発 明 者 西 田 紘 一 東京都八王子市めじろ台2丁目63番11号

⑱ 発 明 者 川 合 俊 弘 東京都小金井市本町1丁目19番2号

⑱ 発 明 者 田 村 幸 吉 広島県尾道市向東町14703-10 丸善化成株式会社内

⑱ 発 明 者 堤 龍 彦 広島県尾道市向東町14703-10 丸善化成株式会社内

⑲ 出 願 人 丸善化成株式会社 広島県尾道市向東町14703番地の10

⑳ 代 理 人 弁理士 板井 一 龍

明 細 書

1. 発明の名称

抗う蝕剤

2. 特許請求の範囲

(1) グラブリジンを含む成分として含有することを特徴とする抗う蝕剤。

(2) グラブレンを含む成分として含有することを特徴とする抗う蝕剤。

(3) グラブリジンおよびグラブレンを含む甘草抽出物からなる抗う蝕剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、抗う蝕剤に関するものである。

(従来技術)

う蝕の原因については多くの説があるが、今日の定説では次のように考えられている。まず食物に含まれているショ糖からストレプトコッカス・ミュータンスの菌体外酵素であるグルコシルトランスフェラーゼによって粘着性を有する多糖類が生成する。この多糖類を炭素源として歯垢中で微生物が増殖し、乳酸等の有

機酸を産出し、この有機酸により歯面のpHが5.4以下になると歯のエナメル質表面が脱灰され、う蝕が発生、進行する。

したがって、う蝕の発生を予防する手段としては歯垢形成の原因菌であるストレプトコッカス・ミュータンスの口腔内増殖を抑制するのが最も効果的である。

従来、ストレプトコッカス・ミュータンスの口腔内定着を抑制するためには、クロールヘキシジンのような殺菌剤や各種抗生物質の使用が検討されてきた。しかしながら、クロールヘキシジンなどの殺菌剤は毒性が強く、また不快な苦味があり、しかも歯や口腔粘膜を着色するという欠点もある。また、う蝕防止には日常的に使用することが必要であるが、周知のように、抗生物質や殺菌剤の長期適用は好ましくない。したがって、抗生物質や合成殺菌剤よりも安全性の高い天然物系抗菌性物質の中からストレプトコッカス・ミュータンスに有効でう蝕防止に適したものの探索がなされているが、満足できるものはまだ見いだされていなかった。

たとえば、近年抗菌活性が確認された甘草のメタン

NISHIDA - MARUZEN

glavridin candy chewing gum dentifrice

ール抽出物は、ストレプトコッカス・ミュータンスにも有効であることが報告されているが(特開昭59-134729号;生薬学 誌39巻,146頁,1985年;同誌40巻4061頁,1986年)、抗菌活性が弱く、また不純物が多いため、有効量を使用しようとするとき、色、味、臭いなどが問題になり、実用化されてはいない。

なお、甘草抽出物の抗菌活性に関する上記従来の研究においては、原料の甘草として中国産のもの(*Glycyrrhiza uralensis* Fisher, *Glycyrrhiza inflata*)が使われている。

(発明が解決しようとする課題)

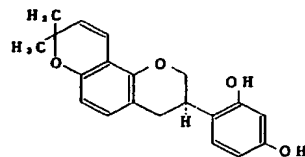
したがって本発明の目的は、長期適用に不安のない天然物系の抗菌性物質を用いた使い易い抗う蝕剤を提供することにある。

(課題を解決するための手段)

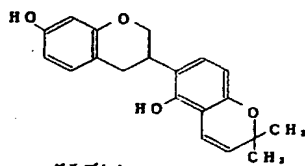
上記目的を達成することに成功した本発明は、下記の分子構造を有するグラブリジンまたは(および)グラブレンを有効成分とする抗う蝕剤を提供するものである。

出し、得られた抽出物を精製することによって得られる。抽出に用いることのできる中間極性の溶媒の例としては、ベンゼン、エチルエーテル、クロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸イソブチル、酢酸n-プロピルなどがある。抽出処理する甘草を約5~15倍量の上記溶媒に浸漬するか、還流下に加熱すると、グラブリジンおよびグラブレジンが抽出される。抽出液から溶媒を留去して得られる抽出物は茶褐色の固体である。この抽出物は、そのままでもストレプトコッカス・ミュータンスに対して強い抗菌活性を示し、本発明の抗う蝕剤として十分利用可能なものであるが、特に色や臭いを重視する用途には、たとえばシリカゲルクロマトグラフィーや逆相シリカゲルクロマトグラフィー等により精製して、グラブリジンまたはグラブレンの純品に近いものを用いる。

本発明の抗う蝕剤は、任意の手段で製剤化して液剤、固形剤、半固形剤、スプレー剤等の形で使用に供することができる。また、歯磨、マウスウォッシュ、チューニングガム、トロモチ剤、錠剤、キャンディーなどに配合してもよい。歯磨に配合する場合の適量は、グ



グラブリジン



グラブレジン

本発明が提供する抗う蝕剤の有効成分であるグラブリジンおよびグラブレンは、特定種の甘草、すなわち *Glycyrrhiza glabra* Linné var. (通称ソ連・アフガン・トルコカンゾウ) のみに微量含有されており、中国産甘草には含まれていない。

グラブリジンおよびグラブレンは、それらを含有する甘草の根部またはその水抽出残渣(たとえばグリチルリチン抽出残渣)を中間極性を有する有機溶媒で抽

出される。グラブリジンまたはグラブレジンとして1~100ppm程度である。

(実施例)

以下、実施例を示して本発明を説明する。なお、実施例1で用いた甘草は、いずれも *Glycyrrhiza glabra* Linné var. である。

実施例1(甘草抽出例)

甘草の根の細切り物100gを1ℓの酢酸エチルとともに2時間還流下に加熱して、酢酸エチル可溶成分を抽出した。抽出残渣について同様の操作を繰り返し、合計1.8ℓの抽出液を得た。この抽出液の溶媒を留去し、さらに減圧乾燥して、グラブリジンおよびグラブレンを含有する抽出物2.8gを得た。これを抽出物Aとする。

別に、甘草根細切り物100gを1ℓの塩化メチレンに常温で5時間浸漬して、塩化メチレン可溶成分を抽出した。抽出残渣について同様の操作を繰り返し、合計1.7ℓの抽出液を得た。この抽出液の溶媒を留去し、さらに減圧乾燥して、グラブリジンおよびグラブレンを含有する抽出物2.5gを得た。これを抽出

Bとする。

実施例2 (グラブリジンおよびグラブレジンの精製例)

実施例1による抽出物A 2.8 gを少量のクロロホルムに溶解し、得られた溶液をシリカゲル(ワコーゲルC-300、光純薬工業株式会社)にまぶした後、乾燥する。処理後のシリカゲルを、あらかじめシリカゲル500 gを充填したカラムの上に積層充填し、クロロホルム/メタノール混合液(30:1)で溶出し、グラブリジン含有画分およびグラブレジン含有画分を採取した。目的物の溶出は、薄層クロマトグラフィ(展開溶媒:クロロホルム/メタノール;担体:メルク社シリカゲル60 F;検出方法:19%硫酸噴霧後加熱)によって確認した。各画分の溶媒を減圧下に留去して、固形のグラブリジン画分0.8 gおよびグラブレジン画分0.16 gを得た。

このグラブリジン画分を少量のメタノールに溶解し、溶液を逆相シリカゲル(30~50メッシュODSG、水戸化学技術研究所製)にまぶして乾燥する。この逆相シリカゲルを、あらかじめ逆相シリカゲル200 gを充填したカラムの上に積層充填し、水/アセトニ

リル(30:70)で分離溶出し、グラブリジン含有画分を採取した。減圧下に溶媒を留去してからこれをアセトン5 mlに溶解し、5℃で一夜静置すると、淡黄色の精製グラブリジン結晶0.4 gが得られた。

同様にしてグラブレジン画分を 製し、ヘキサンから再結晶させて無色の 製グラブレジン結晶0.08 gを得た。

実施例3

試験管に10 mlのブレインハートインヒュージョン(BHI)培地(栄研化学)を加え、120℃で15分間オートクレーブ処理する。冷後、エタノールに溶解し、無菌濾過した試料の2倍希釈系列の溶液100 μlを加え、よく混合した後、あらかじめ37℃のBHI培地で1夜前培養しておいたストレプトコッカス・ミュータンスの菌液100 μlを加え、37℃で静置培養する。2日後に菌の成育を観察し、最小発育阻止濃度(MIC)を測定する。

実施例1、2による製品について上記試験法によりストレプトコッカス・ミュータンスに対する抗菌活性を調べた。その結果を表1に示す。

表1

試 料	M I C
抽出物 A	12.5 ppm
抽出物 B	25.0 ppm
グラブリジン	3.13 ppm
グラブレジン	3.13 ppm

実施例4

3週令のICRマウス(♂)を各群10~12匹用い、下記の飼料を30日間与えた後、下顎骨をフクシン溶液で染色し、う蝕の発生、進行を判定した。

- I群:通常飼料(日本チャールスリバーKK, CRF-1)
 II群:う蝕誘発飼料基礎配合飼料(シロ糖濃度0%)
 III群:う蝕誘発飼料(シロ糖濃度30%)
 IV群:う蝕誘発飼料(シロ糖濃度30%)

+抽出物A 25 ppm

(注)う蝕誘発飼料:(株)船橋農場製ダイエット#2000

試験結果を表2に示す。なおう蝕の判定基準は次のとおりである。

- A:エナメル質のう蝕
 B:象牙質のう蝕

- C:咬頭の目に見える崩壊を伴った広範な象牙質う蝕
 D:う蝕を認めず

表2

	個体数	被検歯数	A	B	C	D
I	11	22	8	0	0	14
II	10	20	4	0	0	16
III	12	24	9	10	0	5
IV	10	20	3	0	0	17

表2の結果から、シロ糖添加によるう蝕の発生と進行を抽出物Aが大幅に抑制することがわかる。

実施例5

下記の処方により、常法に従って歯磨を製造した。

グリセリン	10部
ソルビトール	30
第二リン酸カルシウム	30
カラギーナン	1
ラウリル硫酸ナトリウム	1.2
サッカリン	0.2
香料	0.8
抽出物A	0.0025

実施例6

下記の処方により、常法に従ってチューインガムを製造した。

酢酸ビニル樹脂	20.0部
ポリイソブチレン	3.0
ソルビトール	64.0
マンニトール	9.0
香料	1.0
グラブリジン	0.0006

強く、少量で顕著な腐防止作用を示す。そして、淡黄色（グラブリジン）または無色（グラブレン）で味や臭いもほとんど無い物質であり、化学的に安定であり、さらに副作用もないから、多くの化粧品、医薬部外品、食品等に自由に配合して様々な形で腐防止に役立たせることができる。

代理人 弁理士 板 井 一 昭

実施例7

下記の処方により、常法に従ってキャンデーを製造した。

還元麦芽糖水飴（固形分75%）	100部
クエン酸	1.0
香料	0.1
グラブレン	0.0006
水	20

（発明の効果）

上述のように、グラブリジンおよびグラブレンはストレプトコッカス・ミュータンスに対する抗菌活性が